

University of Groningen

The use of a birth defects case-control monitoring system in studying the safety of medication use in pregnancy

Bakker, Marian Karolien

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Bakker, M. K. (2009). *The use of a birth defects case-control monitoring system in studying the safety of medication use in pregnancy*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Veel vrouwen gebruiken medicijnen tijdens hun zwangerschap. Van veel van deze medicijnen zijn de mogelijke teratogene effecten vaak nog niet goed bekend. Onderzoek naar welke medicijnen gebruikt worden tijdens de zwangerschap en naar mogelijke nadelige effecten hiervan op het ongebooren kind (post-marketing surveillance) is daarom zeer belangrijk. In dit proefschrift wordt onderzocht in hoeverre een doorlopende case-controle monitoring van aangeboren afwijkingen gebruikt kan worden om onderzoek te doen naar veiligheid van medicijngebruik tijdens de zwangerschap.

In Hoofdstuk 1 worden diverse vormen van onderzoek beschreven die gebruikt worden in de post-marketing surveillance van medicijngebruik in de zwangerschap. Studies naar geneesmiddelengebruik (*drug utilisation studies*) dienen voornamelijk om inzicht te verkrijgen in welke geneesmiddelen gebruikt worden tijdens de zwangerschap en hoe vaak. Deze studies zijn echter niet geschikt om onderzoek te doen naar mogelijke teratogene effecten. In sommige gevallen worden teratogene effecten ontdekt door oplettende artsen die een verband vermoeden tussen een zeldzame aangeboren afwijking of een bijzonder patroon van aangeboren afwijkingen bij een kind en het gebruik van een ongewoon medicijn tijdens de zwangerschap door de moeder. Deze observaties, beschreven in zogenaamde *case-reports of case-series*, moeten nader onderzocht worden in epidemiologische studies. In *cohort studies* worden vrouwen die een specifiek medicijn gebruiken tijdens de zwangerschap gevolgd om de uitkomst van de zwangerschap vast te kunnen stellen. De referentie groep bestaat uit zwangere vrouwen die het specifieke medicijn niet hebben gebruikt. Cohort studies zijn voornamelijk geschikt om teratogene medicijnen te identificeren die een hoog risico geven op aangeboren aandoeningen, omdat het aantal blootgestelde zwangerschappen vaak te klein is om een licht tot matig verhoogd risico op aangeboren aandoeningen te kunnen ontdekken. In *case-controle studies* wordt het medicijngebruik tijdens de zwangerschap vergeleken tussen moeders van kinderen met een specifieke aangeboren afwijking en moeders van kinderen zonder deze afwijking. Case-controle studies hebben meer power om licht tot matig verhoogde risico's op specifieke aangeboren afwijkingen te ontdekken voor medicijnen die relatief vaak gebruikt worden. In een *case-controle monitoring systeem* voor aangeboren afwijkingen, wordt informatie over aangeboren afwijkingen en maternaal medicijngebruik verzameld op een doorlopende basis. Met een dergelijk systeem is het mogelijk om verschillende case-controle studies uit te voeren voor diverse aangeboren afwijkingen in relatie tot diverse medicijnen die tijdens de zwangerschap gebruikt worden. Eurocat Noord Nederland (Eurocat NNL) is een registratie voor aangeboren afwijkingen. Samen met de Interactie Database (IADB.nl), een database met informatie over afgeleverde recept-geneesmiddelen, vormen zij een case-controle monitoring systeem voor aangeboren afwijkingen.

Hoofdstuk 2 beschrijft twee studies naar geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap. Voor deze studies is gebruik gemaakt van gegevens van de IADB.nl. In de eerste studie is onderzocht welke medicijnen voorgeschreven worden en hoe vaak aan vrouwen in de periode van twee jaar voor hun zwangerschap tot 3 maanden na de bevalling. Deze cohort studie bevatte complete apotheekgegevens van 5.412 vrouwen die bevallen zijn in de periode 1994-2003. De medicijnen werden in drie groepen ingedeeld: (I) medicijnen voor chronische aandoeningen, (II) medicijnen voor tijdelijk en kortdurend gebruik en (III) medicijnen voor zwangerschapsgerelateerde klachten. Medicijnen werden tevens geclassificeerd naar foetaal risico volgens het Australische classificatie systeem. De 'prescription rate' werd berekend als het aantal vrouwen per 100 dat een specifiek medicijn op recept voorgeschreven kreeg in een bepaalde tijdsperiode. In totaal, kreeg bijna 80% van de vrouwen tenminste één medicijn op recept voorgeschreven tijdens haar zwangerschap. De 'prescription rate' steeg van 44% in het eerste trimester van de zwangerschap naar 61% in het derde trimester. Deze stijging werd veroorzaakt door een stijging in het voorschrijven van medicijnen voor zwangerschapsgerelateerde klachten. De 'prescription rate' voor de meeste medicijnen voor chronische aandoeningen en voor medicijnen voor tijdelijk en kortdurend gebruik daalden tijdens de zwangerschap. Uit de resultaten kwam ook naar voren dat potentieel schadelijke medicijnen niet frequent voorgeschreven worden, maar dat het gebruik van deze medicijnen vaker voorkomt bij medicijnen voor tijdelijk gebruik dan bij medicijnen voor chronische aandoeningen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het voorschrijven van medicijnen aan gezonde vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De tweede studie werd uitgevoerd nadat verschillende studies waren verschenen waarin associaties tussen het gebruik van selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) en het ontstaan van aangeboren afwijkingen en andere negatieve zwangerschapsuitkomsten werden beschreven. In deze studie is het gebruik van SSRIs voor en tijdens de zwangerschap beschreven over een periode van 10 jaar. In totaal werden 14.902 vrouwen geïnccludeerd die bevallen zijn in de periode 1995-2004 en van wie complete apotheek data beschikbaar was over de periode van 3 maanden voor de zwangerschap tot aan de bevalling. De expositie rate en het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) werden berekend als het aantal zwangerschappen per 1.000 die blootgesteld werden aan een SSRI in een bepaalde periode (trimester of het jaar voorafgaand aan de bevalling). Expositie rates werden berekend voor 2-jaar periodes: 1995/1996, 1997/1998, 1999/2000, 2001/2002 and 2003/2004. Trends in expositie rates werden getest met behulp van de Chi kwadraat test voor trend. In totaal waren 310 zwangerschappen blootgesteld aan een SSRI in het jaar voorafgaand aan de bevalling. De expositie rate steeg van 12,2 (95% BI: 7,0-19,8) in 1995/1996 naar 28,5 (95% BI: 23,0-34,9) in 2003/2004, vergelijkbaar met de stijging in expositie rate in vrouwen van vruchtbare leeftijd.

Het gebruik van gezonde controles of controles met andere aangeboren afwijkingen dan die van de cases kan leiden tot recall-bias of selectie bias bij case-control studies naar teratogene effecten van maternaal medicijngebruik tijdens de zwangerschap. Deze vormen van bias kunnen voorkomen worden, wanneer de controles bestaan uit kinderen (en foetussen) met een chromosomale of monogene aandoening, omdat deze genetische aandoeningen zeer waarschijnlijk niet gerelateerd zijn aan het maternaal medicijngebruik tijdens de zwangerschap. Onderzoekers zijn echter terughoudend in het gebruik van genetische controles, omdat onbekend is of de selectie van deze genetische controles onafhankelijk is van expositie status. Hoofdstuk 3 beschrijft een studie waarin onderzocht is of het gebruik van medicijnen in het eerste trimester van de zwangerschap representatief is voor het medicijngebruik in het eerste trimester in de algemene populatie van zwangere vrouwen. Uit de Eurocat database werden 565 moeders geselecteerd van kinderen geboren tussen 1998-2004 met een genetische aandoening (de 'genetische populatie'). De expositie rate in het eerste trimester werd berekend voor medicijnen die alleen op recept verkrijgbaar zijn als het aantal blootgestelde zwangerschappen per 100. De expositie rate van de genetische populatie werd vergeleken met de rate uit de 'algemeen zwangere populatie' door het berekenen van de 'rate ratio' (RR) en het 95% betrouwbaarheidsinterval. Deze algemeen zwangere populatie bestond uit 10.870 vrouwen uit de IADB.nl die bevallen waren in dezelfde periode als de genetische populatie. De gemiddelde leeftijd van de moeder was significant hoger in de genetische populatie ($p=0,000$). Een significant hoger gebruik werd alleen gevonden voor anti-migraine medicatie ($RR=2,7$, 95% BI=1,0-7,8) en voor ovulatie stimulerende medicijnen ($RR=1,6$; 95% BI=1,0-2,6) in de genetische populatie. Nadat gecorrigeerd was voor maternale leeftijd verdween het verschil in gebruik van ovulatie stimulerende medicijnen. Als conclusie werd daarom getrokken dat, behalve voor anti-migraine middelen, het gebruik van medicijnen in het eerste trimester door moeders van kinderen met genetische aandoeningen representatief lijkt te zijn voor het medicijngebruik in het eerste trimester in de algemeen zwangere populatie.

Een van de doelstellingen van een registratie voor aangeboren afwijkingen is het identificeren van mogelijke nieuwe teratogene stoffen in een vroeg stadium. Hoofdstuk 4 beschrijft een signaal dat werd gevonden in een surveillance studie waarin combinaties van specifieke aangeboren afwijkingen en medicijnen op een systematische wijze werden geëvalueerd. In de database van Eurocat, geboortejaren 1997-2007, werd op een systematische wijze gezocht naar combinaties van specifieke aangeboren afwijkingen en medicijnen die vaker aanwezig waren dan verwacht, vergeleken met de rest van de database. Combinaties met tenminste 3 blootgestelde cases en een $p<0,01$ (gebaseerd op de Fisher Exact test) werden verder onderzocht door een gedetailleerde omschrijving van de afwijkingen en het tijdstip van blootstelling en door additionele case-controle

analyses. Met name de associatie tussen hypertrofische pylorus stenose en fluoxetine, een SSRI, was interessant. In totaal waren 3 van de 178 kinderen met een hypertrofische pylorus stenose (1,7%) blootgesteld aan fluoxetine in het eerste trimester vergeleken met 8 van de 4.077 kinderen (0,2%) met andere aangeboren afwijkingen ($p=0,009$, $OR=8,7$, 95% BI: 2,3-33,2). In alle 3 gevallen betrof het een geïsoleerde aandoening en fluoxetine was gebruikt door de moeder in respectievelijk week 4 tot 8 van de zwangerschap, week 2 tot 8 van de zwangerschap en in de periode van 10 weken voor tot 19 weken in de zwangerschap. In de additionele case-controlle analyses bestond de controlegroep uit kinderen en foetussen met een genetische aandoening. Na correctie voor maternale leeftijd en roken in het eerste trimester was de odds ratio 9,8 (95% BI: 1,5-62,0). Hoewel toeval niet uitgesloten kon worden, werd de gevonden associatie tussen hypertrofische pylorus stenose en fluoxetine beschouwd als een signaal, dat in andere datasets geverifieerd dient te worden.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie waarin de mogelijke associatie tussen het gebruik van paroxetine in het eerste trimester van de zwangerschap en het ontstaan van specifieke aangeboren hartafwijkingen werd onderzocht met gegevens van de Eurocat database. Cases waren foetussen en kinderen met een geïsoleerde aangeboren hartafwijking, geboren in de periode 1997-2006. Controles waren foetussen en kinderen met een chromosomale of monogene aandoening, zonder hartafwijking. Kinderen waarbij geen informatie was over medicijngebruik van de moeder en overleden kinderen zonder post mortem onderzoek werden geëxcludeerd. De onderzoekspopulatie bestond uit 678 cases met een geïsoleerde hartafwijking en 615 controles. Blootstelling aan paroxetine in het eerste trimester vond plaats in 1,5% van de cases en 1,0% van de controles. Odds ratio's, gecorrigeerd voor geboortjaar, werden berekend na exclusie van de cases en controles waarbij de moeder paroxetine buiten het eerste trimester gebruikte, of waarbij de moeder een ander type SSRI gebruikte. We vonden geen significant verhoogde OR voor aangeboren hartafwijkingen als een groep (gebaseerd op 10 blootgestelde cases, $OR=1,5$; 95% BI: 0,5-4,0), maar wel voor atrium septum defecten (gebaseerd op 3 blootgestelde cases, $OR=5,7$; 95% BI: 1,4-23,7). Deze resultaten suggereren dat gebruik van paroxetine in het begin van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op atrium septum defecten. Tevens benadrukken deze resultaten dat het belangrijk is om mogelijke teratogene effecten van een medicijn te bestuderen in relatie tot specifieke, goed gedefinieerde, aangeboren afwijkingen.

In Hoofdstuk 6 wordt de bruikbaarheid van een *case-controlle monitoring systeem* voor aangeboren afwijkingen met gegevens van Eurocat NNL en de IADB.nl bediscussieerd en worden aanbevelingen voor de toekomst gedaan. Met data van de IADB.nl kunnen

studies naar medicijngebruik tijdens de zwangerschap uitgevoerd worden. Omdat de IADB.nl alleen zwangerschappen kan identificeren waarbij het kind levend ter wereld komt en omdat de IADB.nl geen informatie heeft over de lengte van de zwangerschap of over de zwangerschapsuitkomst, zou de effectiviteit van de database verbeterd kunnen worden wanneer de IADB.nl gekoppeld wordt aan de perinatale registratie in Nederland. Geadviseerd wordt om te onderzoeken of een dergelijke koppeling mogelijk is.

De Eurocat database is ontworpen voor het uitvoeren van case-controle studies. De database bevat gedetailleerde informatie over aangeboren afwijkingen, waardoor het mogelijk is om homogene case groepen te maken. Dit is belangrijk, omdat aangeboren afwijkingen zeer divers van aard zijn en medicatie niet eenzelfde teratogene effect zal hebben op alle aangeboren afwijkingen. Het gebruik van prospectief verzamelde medicijngegevens van de apotheek maakt het mogelijk om de blootstellingperiode strikt te definiëren. Omdat Eurocat geen gegevens verzamelt over kinderen zonder aangeboren afwijkingen, worden foetussen en kinderen met chromosomale en monogene aandoeningen of met andere aangeboren afwijkingen gebruikt als controles in case-controle studies. Het gebruik van gezonde controles zonder aangeboren afwijkingen wordt aanbevolen om de mogelijkheden te vergroten voor case-controle studies naar risico's van medicijngebruik tijdens de zwangerschap. Voorwaarde daarbij is wel dat informatie over medicijngebruik op eenzelfde prospectieve wijze wordt verzameld. Daarnaast wordt geadviseerd om biologische en genetische factoren te includeren in studies naar mogelijke risicofactoren, omdat bij de meerderheid van de aangeboren afwijkingen met onbekende oorzaak zowel exogene als genetische factoren een rol zullen spelen.

De belangrijkste beperking in studies naar risico's van medicijngebruik tijdens de zwangerschap met de Eurocat database is het relatief kleine registratiegebied. Om een licht tot matig verhoogd risico te kunnen detecteren voor een specifieke aangeboren afwijking is een groot aantal cases nodig. Dit aantal kan alleen behaald worden wanneer het registratiegebied aanzienlijk vergroot wordt, door het verzamelen van gegevens gedurende een lange periode, of door samen te werken met andere registraties van aangeboren afwijkingen. Deze laatste optie is de meest efficiënte manier om grote aantallen cases te kunnen includeren in case-controle onderzoek. Door gegevens van verschillende registraties voor aangeboren afwijkingen met goede informatie over medicijngebruik tijdens de zwangerschap bij elkaar te voegen is het mogelijk om een studiepopulatie te genereren die groot genoeg is om in een zo vroeg mogelijk stadium teratogene effecten te kunnen identificeren.